



AUSLEGESCHRIFT

1 185 194

Internat. Kl.: C 07 c

C 07 d

Deutsche Kl.: 12 q - 6/01

Nummer: 1 185 194

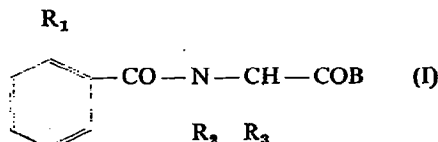
Aktenzeichen: N 18252 IV b/12 q

Anmeldetag: 29. April 1960

Auslegetag: 14. Januar 1965

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Salicylsäureamides der allgemeinen Formel I



in der R_1 einen Alkoxy- oder Benzyloxyrest, R_2 Wasserstoff, Alkyl, Phenyl oder einen Alkoxyphenylrest, R_3 Wasserstoff oder Alkyl und B einen Alkoxyrest oder die Gruppe $-\text{NRR}'$ bedeutet, wobei R und R' gleich oder unterschiedlich sind und Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten oder R und R' mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen sind neu und noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Dieselben besitzen ausgezeichnete antipyretische, analgetische und antiphlogistische Wirkungen, wobei die analgetische Wirksamkeit besonders ausgeprägt ist. Einige dieser Verbindungen besitzen eine gute Wasserlöslichkeit, und ihre Lösungen sind zweckmäßig als Injektionslösung verwendbar.

Der Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen gegenüber dem

Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Salicylsäureamides

Anmelder:

Nippon Shinyaku Co. Limited, Kyoto (Japan)

Vertreter:

Dipl.-Ing. A. Kuhn, Patentanwalt,
Berlin 33, Wildpfad 3

Als Erfinder benannt:

Torizo Takahashi,
Kikuo Ogiu,
Hajime Fujimura,
Isao Satoda,
Tomijiro Fukui,
Yasuo Yamamoto, Kyoto (Japan)

Beanspruchte Priorität:

Japan vom 29. Januar 1960 (2736)

2

bekannten Procain-Coffein-Komplex wird durch die folgenden vergleichenden Zahlenwerte erbracht.

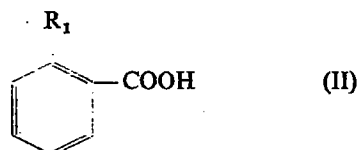
Verbindung	LD ₅₀ ¹	ED ₅₀ ²	Index ³
$\text{o-CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CONHCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ (Beispiel 4)	8,6	0,8	10,4
$\text{m-CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CONHCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ (Beispiel 8)	6,56	1,45	4,52
$\text{o-CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ (Beispiel 9)	3,18	1,5	2,12
Procain-Coffein-Komplex	3,06	> 2,0	< 1,03

¹ (in 10 g/mg intraperitoneal) gemessen nach dem Verfahren von Witchfield — Wilcoxon nach der Verabreichung der Droge an Mäuse der dd-Abstammung (12 bis 13 Körpergewicht), modifiziert nach dem Verfahren von Haffner.

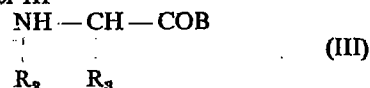
² (in 10 g/mg intraperitoneal) berechnet aus Zahlenwerten gestorbener Mäuse 24 Stunden nach der Verabreichung der Droge.

³ LD₅₀/ED₅₀.

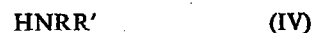
Erfindungsgemäß werden die gewünschten Verbindungen durch Umsetzung von substituierter Benzoesäure oder deren funktionellen Abkömmlingen, die durch die allgemeine Formel II



dargestellt werden, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



erhalten. Gegebenenfalls kann die hierbei resultierende Verbindung mit Aminen der allgemeinen Formel IV



behandelt werden, wenn B ein Alkoxyrest ist.

Bezüglich der funktionellen Abkömmlinge der Säure können Abkömmlinge, wie Ester, Säureanhydride, Säurehalogenide usw., angewandt werden. Im allgemeinen werden jedoch bevorzugt die Säurehalogenide angewandt. In diesem Fall ist es vorteilhaft, organische Lösungsmittel, wie Chloroform, Benzol, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Kaliumcarbonat, anzuwenden. Für den Fall, daß ein Säureester als Ausgangsverbindung angewandt wird, ist es vorteilhaft, eine geringe Menge Natriumalkoholat zuzusetzen und zu erwärmen.

Beispiel 1

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N'-methylglycinamid

In ein gekühltes und gerührtes Gemisch aus 2,4 g N-Methylglycinamid, 4,3 g Kaliumcarbonat und 20 ml Chloroform wird eine Lösung aus 5 g frisch hergestelltem 2-Methoxybenzoylchlorid in 10 ml Chloroform eingetropft, sodann 1,5 Stunden lang am Rückfluß gehalten, filtriert und das Filtrat von dem Methanol befreit. Es werden hierbei 4,2 g der oben angegebenen Verbindung mit einem Fp. = 98 bis 99°C erhalten.

Analyse für $C_{11}H_{14}O_3N_2$ (222,24):

Berechnet C 59,45%, H 6,35%, N 12,60%
gefunden C 59,55%, H 6,33%, N 12,42%

Beispiel 2

Herstellung von N-2-Methoxybenzoylglycinamid

Wie im Beispiel 1 angegeben, werden 1,8 g Glycinamid mit 5 g 2-Methoxybenzoylchlorid umgesetzt, wobei 3,1 g der oben angegebenen Verbindung mit einem Fp. = 150 bis 151°C erhalten werden.

Analyse für $C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208,21):

Berechnet C 57,68%, H 5,81%, N 13,46%
gefunden C 57,70%, H 5,92%, N 13,39%

Beispiel 3

Herstellung von N-2-Methoxybenzoylglycinäthylester

Es werden 10 g Glycinäthylester in 50 ml Chloroform gelöst, Kaliumcarbonat zugesetzt und 17 g 2-Methoxybenzoylchlorid unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Sodann wird 2 Stunden am Rückfluß gekocht, Wasser zugesetzt und die abgetrennte Chloroformschicht getrocknet, eingeeengt und unter verringertem Druck destilliert. Hierdurch werden 20 g entsprechend einer 85%igen Ausbeute der oben angegebenen Verbindung mit einem Sdp. = 162°C/1 mm Hg erhalten.

Analyse für $C_{12}H_{15}O_4N_2$ (237,35):

Berechnet C 60,75%, H 6,37%, N 5,90%
gefunden C 60,62%, H 6,45%, N 5,75%

Beispiel 4

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N',N'-dimethylglycinamid

(a) Es werden 3 g N-2-Methoxybenzoylglycinäthylester in 3 ml Äthanol gelöst und 7,5 ml einer 40%igen wäßrigen Lösung von Dimethylamin unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Es wird weitere 2 Stunden gerührt und mit Kaliumcarbonat ausgesalzen. Durch Extraktion mit Chloroform werden 2,3 g der oben

angegebenen Verbindung in Form von Nadeln mit einem Fp. = 118°C (n-Hexan—Äthanol) erhalten.

Analyse für $C_{12}H_{18}O_3N_2$ (236,25):

Berechnet C 61,00%, H 6,83%, N 11,86%
gefunden C 61,16%, H 6,95%, N 11,66%

(b) Zu einem eisgekühlten und gerührten Gemisch aus 3 g N',N'-Dimethylglycinamid, 4,3 g Kaliumcarbonat und 20 ml Chloroform wird eine Lösung von 5,3 g 2-Methoxybenzoylchlorid in Chloroform gegeben, 1,5 Stunden erwärmt und Wasser zugesetzt. Aus der Chloroformschicht wird die obige Verbindung in Form von Nadeln in einer Menge von 6,7 g mit einem Fp. = 117 bis 118°C (n-Hexan—Äthanol) erhalten.

(c) Die obige Verbindung wird ebenfalls durch Umsetzung von 3,1 g N',N'-Dimethylglycinamid und 5 g 2-Methoxybenzoesäuremethylester in einer Ausbeute von 1,2 g erhalten. Die Verbindung zeigte einen Fp. = 117 bis 118°C.

Beispiel 5

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N',N'-diäthylglycinamid

Ein Gemisch aus 3 g 2-Methoxybenzoylglycinäthylester, 3 ml Äthanol und 100 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im Beispiel 4, (a) mit 4 g Diäthylamin umgesetzt, wodurch eine ölige Verbindung in einer Ausbeute von 2,8 g erhalten wird. Diese Verbindung weist einen Sdp. = 207 bis 204°C/1 mm Hg auf.

Analyse für $C_{14}H_{20}O_3N_2$ (264,32):

Berechnet C 63,61%, H 7,63%, N 10,60%
gefunden C 63,42%, H 7,84%, N 10,55%

Beispiel 6

Herstellung von N-2-Methoxybenzoylglycinpiperidid

Durch Umsetzung von 2 g 2-Methoxybenzoylglycinäthylester und 5 g Piperidin wird die oben angegebene Verbindung in einer Menge von 4,8 g mit einem Fp. = 90 bis 98°C erhalten.

Analyse für $C_{15}H_{20}O_3N_2$ (276,33):

Berechnet C 65,19%, H 7,30%, N 10,14%
gefunden C 65,00%, H 7,41%, N 10,33%

Beispiel 7

Herstellung von N-2-Äthoxybenzoyl-N',N'-dimethylglycinamid

Durch Umsetzung von 5,5 g 2-Äthoxybenzoylchlorid und 3 g N',N'-Dimethylglycinamid, wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die obige Verbindung in Form von Nadeln mit einem Fp. = 125 bis 126°C in einer Ausbeute von 6,3 g erhalten.

Analyse für $C_{13}H_{18}O_3N_2$ (250,29):

Berechnet C 62,38%, H 7,25%, N 11,19%
gefunden C 62,05%, H 7,19%, N 11,07%

Beispiel 8

Herstellung von N-2-Benzoyloxybenzoyl-N',N'-dimethylglycinamid

Durch Umsetzung von 6,1 g 2-Benzoyloxybenzoylchlorid und 2,6 g N',N'-Dimethylglycinamid, wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die oben angegebene

Verbindung in Form von Nadeln mit einem Fp. = 123 bis 124°C in einer Ausbeute von 5,8 g erhalten.

Analyse für $C_{18}H_{20}O_3N_2$ (312,36):

Berechnet C 69,21%, H 6,45%, N 8,97%;
gefunden C 69,36%, H 6,60%, N 8,88%.

Beispiel 9

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N-phenyl-N',N'-dimethylglycinamid

Durch Umsetzung von 10 g 2-Methoxybenzoylchlorid und 10 g N-Phenyl-N',N'-dimethylglycinamid, wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die oben angegebene Verbindung mit einem Fp. = 112 bis 113°C in einer Ausbeute von 13,7 g erhalten.

Analyse für $C_{18}H_{20}O_3N_2$ (312,36):

Berechnet C 69,21%, H 6,45%, N 8,97%;
gefunden C 69,33%, H 6,44%, N 8,99%.

Beispiel 10

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N-methyl-N',N'-dimethylglycinamid

Es werden 8,5 g 2-Methoxybenzoylchlorid mit 5 g N-Methyl-N',N'-dimethylglycinamid in der gleichen Weise umgesetzt, wie im Beispiel 1 angegeben. Man erhält die oben angegebene Verbindung mit einem Fp. = 99°C in einer Menge von 7,5 g.

Analyse für $C_{18}H_{22}O_3N_2$ (250,29):

Berechnet C 62,38%, H 7,25%, N 11,19%;
gefunden C 62,47%, H 7,25%, N 11,07%.

Beispiel 11

Herstellung von N-2-Methoxybenzoyl-N-methyl-N',N'-diäthylglycinamid

Es werden 5,8 g 2-Methoxybenzoylchlorid mit 5 g N-Methyl-N',N'-diäthylglycinamid in der gleichen Weise umgesetzt, wie im Beispiel 1 angegeben, wodurch die oben angegebene Verbindung mit einem Sdp. = 195 bis 198°C/1 bis 2 mm Hg in einer Ausbeute von 7,0 g erhalten wird.

Analyse für $C_{18}H_{22}O_3N_2$ (278,34):

Berechnet N 10,07%;
gefunden N 10,11%.

Beispiel 12

Herstellung von N-Methoxybenzoyl-N-methyl-N',N'-dimethylalaninamid

Es werden 3 g 2-Methoxybenzoylchlorid mit 2,4 g N-Methyl-N',N'-dimethylalaninamid in der gleichen

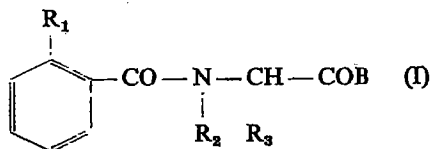
Weise umgesetzt, wie im Beispiel 1 angegeben, wodurch die obige Verbindung mit einem Sdp. = 175 bis 178°C/1 bis 2 mm Hg in einer Ausbeute von 3,6 g erhalten wird.

5 Analyse für $C_{14}H_{20}O_3N_2$ (264,32):

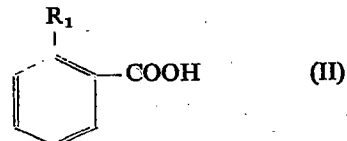
Berechnet N 10,60%;
gefunden N 10,52%.

Patentanspruch:

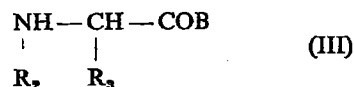
Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Salicylsäureamides der allgemeinen Formel I



in der R_1 einen Alkoxy- oder Benzyloxyrest, R_2 Wasserstoff, Alkyl, Phenyl oder einen Alkoxyphenylrest, R_3 Wasserstoff oder Alkyl und B einen Alkoxyrest oder die Gruppe $-\text{NRR}'$ bedeutet, wobei R und R' gleich oder unterschiedlich sind und Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten oder R und R' mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



oder deren funktionelle Abkömmlinge mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt, wobei man in dem Fall, daß B einen Alkoxyrest bedeutet, das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit einem Amin der allgemeinen Formel IV



umsetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Deutsche Patentschrift Nr. 900 576;

Beilstein, Handbuch der organischen Chemie, 4. Auflage, Hptw. Bd. 9, S. 230; Ergw. I, Bd. 9, S. 45; Ergw. II, Bd. 9, S. 176.